

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/15300
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/27		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Mai 1997 (01.05.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01951

(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1996 (15.10.96)

(30) Prioritätsdaten:
195 39 861.0 26. Oktober 1995 (26.10.95) DE

(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).

(72) Erfinder: ROSTOCK, Angelika; Böttgerstrasse 36, D-01129 Dresden (DE). TOBER, Christine; Brückenstrasse 37, D-01689 Weinböhla (DE). RUNDFELDT, Chris; Melanchthonstrasse 11, D-01640 Coswig (DE). BARTSCH, Reni; Stephensonstrasse 11, D-01257 Dresden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

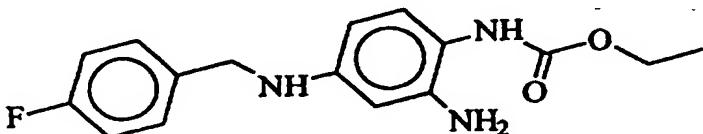
Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: USE OF 4-AMINO-4-(4-FLUOROBENZYLAMINO)-1-ETHOXY-CARBONYLAMINOBENZENE FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF SEQUELAE OF ACUTE AND CHRONIC REDUCED CIRCULATION IN THE BRAIN AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 4-AMINO-4-(4-FLUOROBENZYLAMINO)-1-ETHOXCARBONYLAMINOBENZEN ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG DER FOLGEN DER AKUTEN UND CHRONISCHEN ZEREBRALEN MINDERDURCHBLUTUNG SOWIE NEURODEGENERATIVER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract

The disclosure relates to the use of compound (I) or its pharmaceutically usable salts for the prophylaxis and treatment of sequelae of chronic reduced circulation in the brain, in particular strokes, and for the treatment of neurodegenerative disorders.



(I)

(57) Zusammenfassung

Es wird die Verwendung der Verbindung (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls und zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen beansprucht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

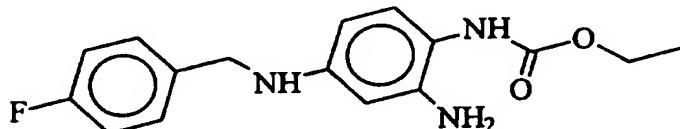
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verwendung von 4-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxy-carbonylaminobenzen zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der akuten und chronischen zerebralen
5 Minderdurchblutung sowie neurodegenerativer Erkrankungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 4-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen der Formel I

10



oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur
15 Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung
der Folgen der akuten und chronisch zerebralen
Minderdurchblutung und neurodegenerativer Erkrankungen.

Die Verbindung I befindet sich in der Entwicklung als
20 Antikonvulsivum. Es weist ein breites Wirkungsspektrum
gegen verschiedene experimentell erzeugte Konvulsionen und
in genetischen Tiermodellen auf. Die Wirksamkeit im Tier
ist höher als die von vielen eingeführten Antikonvulsiva.
Weiterhin sind muskelrelaxierende, fiebersenkende und
25 analgetische Wirkungen beschrieben worden (DE 42 00 259).

Ein Problem vieler eingeführter Antikonvulsiva, vor allem
der GABA-verstärkenden Substanzen wie Phenobarbital,
Diazepam und Clonazepam aber auch Phenytoin, einem Blocker
30 des Natriumkanals, ist die negative Beeinflussung mentaler
Leistungen. Durch die Verstärkung der Hemmung im Gehirn
kommt es neben der antikonvulsiven Wirkung auch zu einer
zentralen Sedation, die das Aufnahmevermögen der Patienten
reduzieren.

Diese Antikonvulsiva sind zudem weder im Tierexperiment noch beim Patienten neuroprotektiv wirksam. Die Folgen einer zerebralen Minderdurchblutung, wie sie beispielsweise 5 beim Schlaganfall auftritt, werden nicht abgeschwächt.

Im epileptischen Anfall kommt es auch zu einer Unterversorgung der betroffenen Hirngebiete, die jedoch nicht auf eine Minderdurchblutung, sondern auf die starke 10 Zellaktivierung zurückzuführen ist, wodurch die Reserven belastet werden und die Zufuhr nicht mehr ausreicht.

Deshalb ist ein Antikonvulsivum, das im belasteten Gehirn eine neuroprotektive Wirkung entfaltet, wünschenswert.

15 Eine neuroprotektive Wirkung ist auch für die Therapie anderer neurodegenerative Erkrankungen notwendig. Zu diesen sind beispielsweise der Morbus Alzheimer, die Huntington's Chorea, die Multiple Sklerose, die AIDS-induzierte 20 Encephalopathie und andere infektionsbedingte Encephalopathien die durch Röteln-Viren, Herpes-Viren, Borrelien und durch unbekannte Erreger verursacht werden, die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), der Morbus Parkinson, Trauma-induzierte Neurodegenerationen und 25 neuronale Übererregungszustände wie im Medikamentenentzug oder durch Intoxikationen sowie neurodegenerative Erkrankungen des peripheren Nervensystems wie Polyneuropathien und Polyneuritiden zu zählen.

30 Zur Behandlung der zerebralen Minderdurchblutung und des Schlaganfalls werden zur Zeit mehrere Strategien verfolgt. Prophylaktisch können Medikamente verwendet werden, die die Thrombusbildung hemmen und die Fließeigenschaften des Blutes steigern wie Acetylsalicylsäure. Eine solche 35 Behandlung weist jedoch nur eine rein prophylaktische Wirkung auf, eine Therapie ist damit nicht möglich.

Wenn eine chronische zerebrale Minderdurchblutung vorliegt, kommen Medikamente zum Einsatz, die gefäßaufweitend wirksam sind wie Calciumantagonisten.

5

Zur Therapie des Schlaganfalls als akute Minderdurchblutung können auch Präparate eingesetzt werden, die thrombolytisch wirksam sind, um einen eventuellen Gefäßverschluß zu beseitigen. Diese können jedoch nur eingesetzt werden, wenn 10 in eingehenden Untersuchungen eindeutig geklärt ist, daß dem Schlaganfall keine zerebrale Blutung zugrunde liegt. In der klinischen Erprobung zur Therapie des Schlaganfalls befinden sich Präparate mit NMDA-antagonistischer Wirkung, die die Überaktivierung der minderversorgten Zellen direkt 15 hemmen. Diese Substanzen weisen jedoch ein hohes Nebenwirkungspotential auf. Sie können daher nach heutiger Sicht nur unter intensivmedizinischer Betreuung nach eindeutiger Diagnosestellung eingesetzt werden. Zudem weisen NMDA-Antagonisten durch die Hemmung der Plastizität 20 des Gehirns eine negative Wirkung auf die Lernleistung auf. Ein prophylaktischer Einsatz dieser Präparate erscheint daher, trotz der guten prophylaktischen Wirkung im Tierexperiment, aus heutiger Sicht ausgeschlossen.

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Arzneimittel mit guten neuroprotektiven Eigenschaften und einem geringen Nebenwirkungspotential zur Prophylaxe und Behandlung des Schlaganfalls, der zerebralen Minderdurchblutung und 30 anderen Nervenzell-belastenden Zuständen bereitzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Verbindung I bedeutende neuroprotektive Wirkungen im 35 Tierexperiment aufweist.

Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten für die Prophylaxe und Behandlung der Folgen der akuten und chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere
5 des Schlaganfalls, sowie für neurodegenerative Erkrankungen.

Pharmakologische Untersuchungen:

10 Ziel der Untersuchung mit der Verbindung I in Modellen zur Lernleistung und Neuroprotektion war, die mögliche Beeinflussung dieser Parameter abzuschätzen, da die Verbindung I unter anderem eine GABA-erge Wirkung
15 entfaltet. Da der Epilepsiepatient durch die wiederholten Anfälle oft bereits unter einem Lernleistungsdefizit leidet, wurden diese Versuche an Tieren durchgeführt, denen ein amnestischer Faktor gesetzt worden war, die also in ihrer Lernleistung gemindert waren. Dazu wurden die Tiere
20 entweder wiederholt mit Elektroschocks behandelt oder einem Alkoholentzug ausgesetzt; zur Abschätzung der direkten neuroprotektiven Wirkung wurde bei den Tieren eine chronische Minderdurchblutung des Gehirns durch Abbinden von zuführenden Blutgefäßen hervorgerufen. Alle diese
25 Schädigungen führen zu einer Reduktion der Lernleistung, was als Indikator einer Nervenzellschädigung zu werten ist. In diesen Modellen weisen GABA-verstärkende antiepileptisch wirksame Medikamente wie Diazepam und Natriumkanalblocker wie Phenytoin keine positiven Effekte auf, in höheren
30 Dosierungen können sogar negative Effekte auf die Lernleistung auftreten.

Untersuchungsmodelle:**5 Lernleistungsschädigung durch Verringerung der Durchblutung des Gehirns**

In diesem Modell werden Ratten unter Narkose eine der Halsschlagadern (Carotiden) abgebunden.

10 Die Tiere erwachen aus der Narkose und weisen danach eine verringerte Lernleistung auf. Diese wurde mittels des Stabsprungtests festgestellt. Bei diesen Versuchen müssen die Tiere lernen, einem leichten elektrischen Fußschock, der ihnen durch ein akustisches Signal vorher angekündigt 15 wird, durch einen Sprung an einen über dem Fußboden hängenden senkrechten Stab auszuweichen.

Die Lernleistung der Tiere wird in Anzahl der bedingten Reaktionen (Sprung an den Stab während der Phase des akustischen Signals) in Prozent gemessen.

20 Unbehandelte und zum Schein operierte Tiere (in Narkose gelegt und Gefäße freigelegt, aber keine Ligatur vorgenommen) lernen die Verbindung vom akustischen Signal und dem darauf folgenden unangenehmen Fußschock sehr 25 schnell. Nach 4 Versuchstagen mit täglich 10 Expositionen reagieren die Tiere fast bei jedem Tonsignal mit einem Sprung an den senkrechten Stab.

Durch die Ligatur der linken Carotis wird diese Lernleistung etwa auf die Hälfte reduziert.

30 Mit 2 mg/kg i.p. der Verbindung I eine Stunde vor jeder Versuchphase vorbehandelte Tiere lernten trotz bestehender Schädigung durch die Ligatur unerwarteter Weise genau so gut, tendenziell sogar besser als nicht operierte Tiere. Wurden die Tiere jedoch mit Diazepam(0,3 mg/kg i.p., 35 1 Stunde vor jeder Trainingsphase) vorbehandelt, dann blieb die Lernleistung ähnlich schlecht wie bei den unbehandelten geschädigten Tieren.

Ähnliches gilt für eine Behandlung mit dem Antikonvulsivum Phenytoin (3 und 10 mg/kg), die Lernleistung konnte nicht verbessert werden.

5

Eine Verbesserung der Lernleistung trotz der bestehenden Minderdurchblutung ist als Indikator einer zellschützenden Wirkung anzusehen, da nur voll funktionstüchtige Nervenzellen lernfähig sind.

10

Es ist daher zu erwarten, daß die Verbindung I eine zellschützende Wirkung beispielsweise im Randbereich eines Infarktes, wo auch eine Minderdurchblutung vorliegt oder auf belastete Zellen, die einem relativem

15 Energiemangel unterliegen, ausübt.

Dadurch sollte das Infarktvolumen und damit die Schäden geringer bleiben und stark belasteten Zellen das Überleben ermöglicht werden.

20

25

30

35

Tabelle 1:
Anzahl der bedingten Reaktionen in % im Stabsprung nach
Schädigung durch Ligatur der linken Carotis.

Carotis ligatur links	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Verbindung I 2 mg/kg	20 ± 2,6	59 ± 7,7 *	64 ± 9,1 *	70 ± 6,5 **
Kontrolle	16 ± 2,2	30 ± 3,7 ++	36 ± 3,1 ++	39 ± 3,8 ++
Ligatur				
Kontrolle	18 ± 2,0	55 ± 6,9	59 ± 5,9	62 ± 5,9
Schein- ligatur				
Diazepam 0,3 mg/kg	9 ± 1,8	37 ± 4,2 *	38 ± 5,1	44 ± 5,0
Kontrolle	13 ± 3,0	30 ± 2,1 ++	37 ± 2,6 ++	38 ± 3,6 ++
Ligatur	+			
Kontrolle	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8
Schein- ligatur				
Phenytoin 10 mg/kg	13 ± 2,1	38 ± 4,2	45 ± 5,6	48 ± 4,4 *
Phenytoin 3 mg/kg	14 ± 1,6	38 ± 3,6	39 ± 4,1	42 ± 4,7
Kontrolle	13 ± 3,0	30 ± 2,1 ++	37 ± 2,6 ++	38 ± 3,6 ++
Ligatur	+			
Kontrolle	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8
Schein- ligatur				

5

Signifikante Unterschiede zwischen der scheinoperierten Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe mit Ligatur (t-Test) sind markiert mit + p<0,05 und ++ p<0,01.
Signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe mit 10 Ligatur und der behandelten Gruppe sind gekennzeichnet mit * p<0,05 und ** p<0,01.

Die Verbindung I wies nicht nur in diesem Modell eine ausgezeichnete Wirkung auf, auch die durch wiederholte Applikation von Elektroschocks hervorgerufene

5 Lernleistungsminderung konnte durch eine Vorbehandlung mit 2 mg/kg der Verbindung I eine Stunde vor dem Versuch reduziert werden.

Während am 4. Versuchstag geschädigte Versuchstiere nur 32
10 \pm 2,9 % bedingte Reaktionen zeigten, konnten die behandelten Tiere 45 \pm 4,5 % bedingte Reaktionen richtig ausführen.

Diese Wirkung war auch nach einer Vorbehandlungszeit von 2 Stunden nachweisbar. Die Anzahl der bedingten Reaktionen
15 stieg hier von 35 \pm 3,7 % in der Kontrollgruppe auf 52 \pm 3,9 % in der behandelten Gruppe.

Auch die Lernleistungsminderung durch Alkoholentzug konnte positiv beeinflußt werden.

20 Die Verbindung I kann damit als hoch spezifischer Wirkstoff zur Behandlung der Folgen der akuten und chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls, sowie bei allen Zuständen während und nach
25 Belastung von Nervenzellen eingesetzt werden.

Aufgrund der geringen Nebenwirkungen der Substanz im Tierexperiment kann die Verbindung I auch zur Prophylaxe der oben genannten Erkrankungen und Zustände eingesetzt
30 werden.

Die Verbindung I ist strukturell verwandt mit Flupirtin, einem klinisch eingeführten zentralen Analgetikum. Während bei Flupirtin eine NMDA-antagonistische Wirkung
35 gefunden wurde (WO 95/05175), konnte eine solche für die Verbindung I in in vitro-Experimenten ausgeschlossen werden.

Es wurde weder eine Affinität zu den verschiedenen Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors noch eine direkte Beeinflussung des durch NMDA ausgelösten Stroms gefunden.

5

In vertiefenden Untersuchungen zur zentralen analgetischen Wirkung der Verbindung I im Hot Plate Test konnte im Gegensatz zu Flupirtin eine zentral analgetische Wirkung, wie sie im Hot Plate-Test an der Maus für Flupirtin mit 10 einer mittleren wirksamen Dosis von 30 mg/kg nachgewiesen wurde, ausgeschlossen werden.

NMDA-Antagonisten können schwere psychotische Störungen, wie Ataxie mit stereotypen Erscheinungen hervorrufen.

15

Die Verbindung I und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt (DE 42 00 259).

20 Die Verbindung kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Träger- und/oder Hilfsstoffe überführt werden.

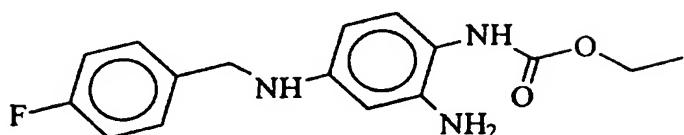
25

Hierbei sollte die Tagesdosis der Verbindung I bei oraler oder parenteraler Gabe 50-500 mg betragen.
Erforderlichenfalls kann von den genannten Mengen abgewichen werden und zwar in Abhängigkeit vom
30 Körpergewicht und der speziellen Art des Applikationsweges.

35

Patentansprüche**1. Verwendung der Verbindung I**

5



10

oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Propylaxe und Behandlung der Folgen der chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls.

15

2. Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

20

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

25

4. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Huntington's Chorea.

30

5. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Multipler Sklerose.

6. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Amyotrophischer Lateralsklerose.

5 7. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von AIDS-induzierter Encephalopathie und anderen infektionsbedingten Encephalopathien, die durch Röteln-Viren, Herpes-Viren, Borrelien und durch unbekannte Erreger verursacht werden.

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung.

15 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson.

20 10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Trauma-induzierten Neurodegenerationen und neuronalen Übererregungszustände wie im Medikamentenentzug oder durch Intoxikationen.

25 11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen des peripheren Nervensystems wie Polyneuropathien und Polyneuritiden.

30 12. Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und gegebenenfalls Träger-und/oder Hilfsstoffe.